

【目的】 近年、環境ストレスにより生じる多世代・経世代影響に関する研究報告がなされているが、「本当にそのような現象が起こりえるのか？また、そのメカニズムの実体は何なのか？」という疑問に対する答えは明確にされていない。私たちはこれまでに超微小粒子の妊娠期曝露により生じる仔マウス（F1 世代）の脳神経と雄性生殖に及ぼす影響を解明してきた。特に、雄性生殖への影響は、様々な種類の超微小粒子曝露で共通の所見を認めている。生殖細胞は次世代に遺伝情報をつなぐ唯一の細胞であることから、この点に着目し、本研究課題では、超微小粒子胎仔期曝露が仔（F1 世代）の雄性生殖系に及ぼす影響を明らかにすること、さらに、直接曝露を受けていない孫（F2 世代）の脳神経機能に及ぼす影響を明らかにすることを目指し、多世代・経世代影響に関する重要な分子マーカーを探索するべく研究に着手した。

【方法】 銀ナノ粒子を高濃度（50 μg : High 群）、低濃度（5 μg : Low 群）、対照（溶媒投与群）に分け、気管内投与を妊娠マウスに行った。雄性産仔（F1 世代）の精子性状に及ぼす影響を sperm class analyzer により解析した。また、F2 世代大脳皮質と海馬の遺伝子発現解析は、マイクロアレイ解析により網羅的に評価を行った。

【結果】 まず、F1 世代雄マウスの精子性状解析を行ったところ、曝露により精子の細胞死の割合並びに形態異常が多く認められた。精巣組織所見では顕著な変化は認められていないものの、詳細な定量解析を現在進めているところである。一方で、Gene chip を用いて、F2 世代雄マウスの大脳皮質と海馬での遺伝子発現変化を解析したところ、海馬では行動異常に関連する遺伝子群の発現変化を網羅的に捉えた。しかし、大脳皮質では曝露による顕著な変化を認めることができなかった。すなわち、脳領域ごとで異なる結果が得られ、雄性生殖細胞系列から次世代の脳領域への transgenerational effect の詳細に関して、今後明らかにする必要がある。現在、生殖細胞のエピゲノム解析を進めており、transgenerational epigenetic inheritance に関連し得る分子マーカーの同定を試みている。

超微小粒子（ナノ粒子）曝露により生じる多世代・経世代影響の概念図

